

遺伝性腫瘍の臨床

國 友 一 史

医療法人有誠会手束病院 外科

(平成12年9月13日受付)

はじめに

特定の癌が多発する家系の存在は18世紀の Nopoleon Bonaparte family に関する報告¹⁾に見るように古くから知られていた。しかし、組織学的な裏付けが不十分なこと、また遺伝学的な、あるいは遺伝子学的な分析手法が未発達であったことなどから偶然の「集積」として扱われてきた。家系内に同一の、あるいは種々の悪性腫瘍が多発する症例は一般臨床家でもしばしば遭遇し、患者さんから癌と遺伝の関連について質問を受け返答に困ったことはだれしも経験することであろうと思われる。家族性腫瘍という名称は、家族集積性を示す可能性のある腫瘍性疾患を総称する臨床的初期診断名あるいは症候群名として使用されるが、近年の分子生物学の進歩はこれらの疾患の原因のみならず、発癌の機序についても次第に明らかにしてきた。これらの家族性腫瘍についての研究は一般の癌についての発癌の機構の解明にも大きく寄与するものである。本稿では最も研究が進んでいると考えられる遺伝性大腸癌について述べるとともに、遺伝性の癌についての最近の知見を概説する。

遺伝性大腸癌について

遺伝性大腸癌のうち、家族性大腸腺腫症 (Familial polyposis coli (FPC), Familial adenomatous polyposis (FAP)) は良く知られた疾患であり、また近年中村らにより原因遺伝子として APC gene が同定され^{2,3)}大腸癌の発生の分子生物学的解析に大きく寄与したのは記憶に新しい。本症は100個以上から無数の大腸の多発性腺腫の発生を主な症状とする優性遺伝性の疾患であり、発生頻度は出生10,000から20,000人に1人程度とされている。しかし、診断が確定している本症の患者さんのうち、約3分の1では両親、兄弟姉妹を含め家系内に本症の発

生を認めず、これらの症例は sporadic case と考えられている。APC 遺伝子は癌抑制遺伝子の一つであるが、第5番染色体に存在する2つの APC 遺伝子のうち、本症では遺伝的に一方に変異が存在しており、残るもう一方に変異が起ると大腸に腺腫がポリープとして発現、その後 K-ras 遺伝子、p53遺伝子の変異などを経て大腸癌が発生しさらに、DCC 遺伝子等の変異が加わり、進行癌、転移へと進行するといわれている⁴⁾。臨床的には10歳代の半ばには約50%の症例で大腸にポリープが発生、30歳代半ばには約50%で大腸癌がみられ、生涯にわたって経過を観察すると大腸癌の発生はほぼ100%になるといわれている。大腸癌以外にも、胃癌、十二指腸乳頭部癌、デスモイドなど種々の腫瘍の発生が高頻度にみられ罹患者の予後を悪くさせているが、早期診断により大腸全摘などの予防的手術を行うことで大腸癌による死亡を避けることが可能である。本症は合併する大腸ポリープ以外の疾患により種々のサブグループに分けられるが、その詳細は表を参照されたい。

FAP 以外の遺伝性大腸癌では、遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (Hereditary non-polyposis colorectal cancer; HNPCC) が注目されている。1913年、Warthin, A.S.⁵⁾は大腸癌や子宮体癌が集積した4家系を報告した。このうちの1家系が後に1971年 Lynch, H.T.らにより再調査され⁶⁾、大腸癌が家系内に多発すること、一般大腸癌より若年で発症すること、右側大腸癌が多いこと、大腸以外の臓器にも癌が多発すること、そして常染色体性優性遺伝の形式をとることが指摘され、HNPCC あるいは Lynch 症候群として知られるようになった^{7,8)}。1989年 Utsunomiya らは神戸市で第4回国際大腸癌シンポジウムを開催した際に、本症に関連した研究グループ、International Collaborative Group on HNPCC (ICG-HNPCC) を Lynch らとともに構成、国際協力体制をとった。ICG-HNPCC は年1回の会合を重ね、1990年には本症の

診断基準, Amsterdam criteria⁹⁾(表1)を発表した。しかしこの基準は組織学的な診断が必須であること、後にも述べる本症に特徴でもある大腸癌以外の悪性腫瘍を持つ症例の拾い上げができないこと、また世界的な少子、小家族傾向から診断基準に合致する症例が限られてしまうことが指摘されていた。1992年著者らは第34回大腸癌研究会が徳島大学第一外科を当番世話人として、徳島市にて開催された際に、HNPCCを主題の一つにとりあげ、症例の拾い上げを目的に新しく考案された臨床診断基準を用い、大腸癌研究会会員施設を対象にHNPCCの全国集計を行った。この診断基準は現在 Japanese clinical

criteria¹⁰⁾(表2)として使用されているが、症例の拾い上げという当初の目的には有用と考えられている。表に1992年の集計結果の一部を示す(表3, 4)。この集計では、調査された全大腸癌の約2.4%にあたる777家系を報告した。これらの症例は一般大腸癌より若年で発症すること、右側大腸癌が多いこと、大腸以外の臓器にも癌が多発することなどのLynchらが指摘した特徴を有しており遺伝性大腸癌の存在を示唆するものであった。同様の調査は1995年第43回大腸癌研究会にても馬場らによって再び行われており、大腸癌4104例を含む1740家系が集計、報告されている¹¹⁾。本症の原因はDNAミスマッチ修復遺伝子の異常とされており、現在までにhMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2遺伝子が責任遺伝子として報告されている¹²⁻¹⁴⁾。これらの遺伝子異常の結果、DNA複製の際に起こるミスマッチが修復され

表1 HNPCC診断基準 (Amsterdam criteria⁹⁾)

| |
|---|
| 1. At least three relatives with histologically verified colorectal cancers; one of the relatives should be a first degree relative to the other two. Familial adenomatous polyposis should be excluded. |
| 2. At least two successive generations should be affected. |
| 3. In one of the relatives colorectal cancer should be diagnosed under 50 years of age. |

表2 HNPCC臨床診断基準¹⁰⁾

| |
|---|
| A: A case with 3 or more colorectal cancers within the first degree relatives. |
| B: A case with 2 or more colorectal cancers within the first degree relatives and with any of the followings: |
| a) Age at onset of colorectal cancer(s) is younger than 50 years old. |
| b) Right colon involvement. |
| c) Synchronous or metachronous multiple colorectal cancers. |
| d) Association with extracolorectal malignancy. |

(Familial polyposis coli should be excluded)

表4 我が国におけるHNPCC集計のまとめ(2)

| | probands | family cases | total | % |
|---------------------|----------|--------------|-------|-----|
| uterine corpus | 10 | 5 | 15 | 0.8 |
| uterine cervix | 8 | 1 | 9 | 0.5 |
| uterus NOS* | 2 | 4 | 6 | 0.3 |
| stomach | 45 | 24 | 69 | 3.8 |
| biliary tract | 4 | 1 | 5 | 0.3 |
| urinary tract | 8 | 6 | 14 | 0.8 |
| breast | 7 | 2 | 9 | 0.5 |
| ovary | 5 | 4 | 9 | 0.5 |
| lung | 4 | 3 | 7 | 0.4 |
| large bowel adenoma | 9 | 3 | 12 | |
| miscellaneous | 13 | 7 | 20 | 1.1 |

*NOS: not otherwise specified

集計された777家系について、発端者とその家族にみられた悪性腫瘍の一覧を示す。

表3 我が国におけるHNPCC集計のまとめ(1)

| No. of cases | total 777 | group A 170 | group B a) 428 | B b) 134 | B c) 134 | B d) 141 | minimum criteria 69 | Japan registry 4,000 |
|-----------------------------|-----------|-------------|----------------|----------|----------|----------|---------------------|----------------------|
| male/female | 1.3 | 1.0 | 1.3 | 1.2 | 1.6 | 0.9 | 0.9 | 1.3 |
| average age | 55.3 | 56.8 | 46.8 | 57.2 | 53.0 | 57.6 | 48.8 | 61.9 |
| age<50 yo (%) | 55.1 | 51.8 | - | 42.3 | 48.5 | 34.0 | - | 18.7 |
| right/left | 0.75 | 0.62 | 0.51 | - | 0.66 | 0.54 | 0.86 | 0.25 |
| multiple cancers (%) | 15.1 | 27.6 | 30.6 | 17.9 | - | 23.4 | 26.0 | 5.5 |
| associated malignancies (%) | 13.6 | 13.5 | 9.1 | 11.0 | 18.7 | - | 11.6 | 4.4 |

HNPCC臨床診断基準(表2)の各項目およびAmsterdam criteriaに合致する症例ごとに臨床的特徴を有する症例の頻度をまとめた。表の右端は同時期の日本大腸癌研究会の大腸癌登録4000例での頻度を示す。

にくくなり、大腸を含む種々の臓器の発癌につながると考えられている。

その他の遺伝性腫瘍

大腸癌以外にも種々の遺伝性腫瘍が知られており、現在、遺伝性の明らかな腫瘍症候群は、家族性乳癌、多発

性内分泌腺腫症（MEN 1 & 2）およびその亜型、前立腺癌、黒色腫、過誤腫症候群、Wilms 腫瘍や網膜芽細胞腫などの小児性腫瘍、Li Fraumeni 症候群などの A . 遺伝性腫瘍症候群と、色素性乾皮症（XP）などで知られる B . 高発癌性遺伝病に大別されるようになった。また、その大部分で原因遺伝子がすでに同定され発癌機構の解明が進んできている。一覧を表 5¹⁵⁾に示す。

表 5 家族性腫瘍 症候群分類

| 症 候 群 名 | 良 性 腫 瘍 | 悪 性 腫 瘍 | 非腫瘍性病変 | 遺伝形式 | 遺 伝 子 | | 単離年 | 頻度 1/ x |
|--|----------------|---------------|------------|------|--------------------|----------------------------|------|----------|
| | | | | | 座 位 | 命 名 | | |
| A 遺伝性腫瘍症候群 | | | | | | | | |
| 1 ポリポーシス症候群 | | | | | | | | |
| 1 . 1 家族性腺腫性ポリポーシス (familial adenomatous polyposis : FAP) | | | | | | | | |
| 1 . 1 . 1 単純型 | 大腸腺腫 | 大腸癌 | CHRPE * | AD | 5 q21 | APC | 1991 | 1 ,700 |
| 1 . 1 . 2 Gardner 症候群 | 大腸腺腫 | デスモイド 骨腫 | | | | | | |
| 1 . 1 . 3 Turcot 症候群(優性型) | 大腸腺腫 | 大腸癌 脳腫瘍 | | | | | | |
| 1 . 1 . 4 Turcot 症候群(劣性型) | | | | AR | 7 q22 | hMPS 2 | | |
| 1 . 2 Peutz-Jeghers 症候群 | 胃腸過誤腫 | 多臓器癌 | 口唇色素斑 | AD | 19p | LKB 1 | | |
| 1 . 3 若年性ポリポーシス (juvenile polyposis : JP) | 胃腸過誤腫 | | 奇形 | AD | 10q22 3q24 .1 | PTEN | 1997 | |
| 2 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary non-polyposis colorectal cancer : HNPCC) | | | | | | | | 200 |
| 2 . 1 Lynch 症候群 1 (臓器特異性家族性癌) | | 大腸癌 | | AD | 3p21 23 2p21 22 | hMSH 2 hMLH 1 | | |
| 2 . 2 Lynch 症候群 2 (cancer family syndrome) | | 大腸癌 子宮 内膜癌 | | | 2q31 33 7q22 | hMLH 6 hMPS 1 hMPS 2 | | |
| 2 . 3 Muir-Torre 症候群 | 脂腺上皮腫 | 胃癌 膀胱癌 | | | | | | |
| 3 家族性膀胱癌 | | 膀胱癌 | | AD | ? | | | |
| 4 家族性乳癌 (familial breast cancer : BRCA) | | | | | | | | |
| 4 . 1 家族性乳癌 / 卵巣癌 | | 乳癌 卵巣癌 | | AD | 17q21 | BRCA 1 | 1994 | |
| 4 . 2 家族性乳癌 (早発型) | | 乳癌 | | AD | 13q12/13 | BRCA 2 | 1994 | |
| 4 . 3 家族性乳癌 (晩発型) | | 乳癌 男性乳癌 | | AD | 6q | ESR | | |
| 4 . 4 家族性乳癌 | | 乳癌 男性乳癌 | | AD | | BRCA 3? | | |
| 5 多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia : MEN) | | | | | | | | |
| 5 . 1 MEN 1 (Werner 症候群) | 島細胞腫 副甲状腺 下垂体 | 副腎腺腫 | | AD | 11q12 13 | | | |
| 5 . 2 MEN 2 A(Sipple 症候群) | 褐色細胞腫 | 甲状腺髄様癌 | | AD | 10q11 2 | RET | 1993 | 200 ,000 |
| 5 . 3 家族性甲状腺髄様癌 FMTC* | | | | AD | 10q11 2 | RET | 1993 | |
| 5 . 4 MEN 2 B (粘膜神経腫症候群) | 粘膜神経腫 褐色細胞腫 | | Marfan 症候群 | AD | 10q11 2 | RET | 1993 | |
| 6 家族性前立腺癌 | | 前立腺癌 | | AD | 10q25 | MXI 1 | 1995 | |
| 7 母斑性基底細胞癌症候群 NBCCS*(Gorlin 症候群) | | 基底細胞癌 | | AD | 9p22 3 | PTCH | 1996 | |

| 症 候 群 名 | 良 性 腫 瘍 | 悪 性 腫 瘍 | 非腫瘍性病変 | 遺伝形式 | 遺 伝 子 | | 単離年 | 頻度 1/x |
|---|----------------|-----------------------------|----------------------------------|------|------------------|----------------|------|--------|
| | | | | | 座 位 | 命 名 | | |
| 9 家族性黒色腫 | | | | | | | | |
| 9 .1 家族性異型性ほくろ黒色腫症候群 FDN [*] | 異型性ほくろ | 黒色腫 | | AD | 9p13 22 | MLM | 1994 | |
| 9 .2 家族性黒色腫 | | 黒色腫 | | | | | | |
| 10 母斑症 (phacomatosis) | | | | | | | | |
| 10 .1 神経線維腫症 (neurofibromatosis : NF) | | | | | | | | |
| 10 .1 .1 NF 1 型 (Recklinghausen 病 : VRH) | 神経線維腫髄膜腫 | 線維肉腫 若年性慢性骨髄性白血病 | カフェ・オ・レ斑 | AD | 17q11 2 | NF 1 | 1990 | 3 500 |
| 10 .1 .2 NF 2 型 (両側性聴神経腫) | 聴神経鞘腫 髄膜腫 | | | AD | 22q12 | NF 2 | 1993 | 5 000 |
| 10 .2 結節性硬化症 (tuberous sclerosis : TS) | 血管筋脂肪腫 横紋筋腫 | 腎細胞癌 | 精神発達遅滞 痙攣 | AD | 9q34 16p13 3 | TCS 1 TCS 2 | 1995 | |
| 10 .3 von Hippel-Lindau 病 (VHL) | 網膜小脳血管腫褐色細胞腫 | 腎細胞癌 | | AD | 3p25 26 | VHL | 1993 | |
| 11 多発性過誤腫症候群 (multiple hamartoma syndrome : MHS) | | | | | | | | |
| 11 .1 Cowden 病 | 皮膚結節ポリーポシス | 乳癌 消化管癌 | | AD | 10q23 3 | PTEN/MMAC 1 | 1997 | |
| 11 .2 BBR [*] 症候群 | 多発性脂肪腫 | 血管腫瘍 | 巨頭症 | AD | 10q23 2 24 .1 | PTEN | 1997 | |
| 11 .3 若年性ポリーポシス (juvenile polyposis syndrome : JPS) | 消化管過誤腫 | | 奇形 | AD | 10q22 3q24 .1 | | | |
| 12 小児性腫瘍 | | | | | | | | |
| 12 .1 Wilms 腫瘍 奇形症候群 | | | | | | | | |
| 12 .1 .1 WAGR [*] 症候群 | | Wilms 腫瘍 medulloblastoma | 無虹彩症 尿路奇形 精神発達遅滞 | AD | 11p13 | WT 1 | 1990 | |
| 12 .1 .2 Denys-Drash 症候群 | | Wilms 腫瘍 | 男性擬半陰陽腎症 | ? | 11p13 | WT 1 | | |
| 12 .1 .3 Beckwith-Wiedemann 症候群 | | Wilms 腫瘍 (低) | 巨舌 低血糖 臍帯ヘルニア 側肥大症 内臓肥大 | AD | 11p15 | WT 2 | | |
| 12 .2 網膜芽細胞腫 (retinoblastoma : RB) | | 網膜芽細胞腫 | 骨肉腫 | | 13q14 2 | RB | 1986 | |
| 12 .3 神経芽細胞腫 | | 副腎神経芽細胞 | | AD | 1p36 | | | |
| 13 Li-Fraumeni 症候群 | | 骨肉腫 乳癌 褐色細胞腫 胃癌 | | AD | 17p13 | TP 53 | 1990 | |
| B 高発癌性遺伝病 | | | | | | | | |
| 1 免疫欠損症 | | | | | | | | |
| 1 .1 Burton 無 γ グロブリン血症 | | 白血病 リンパ腫 | 消化管リンパ管拡張症 | XR | | | | |
| 1 .2 Wiskott-Aldrich 症候群 | | 白血病 リンパ腫 脳腫瘍 | アトピー性湿疹 紫斑病 血小板減少症 | XR | | | | |

| 症 候 群 名 | 良 性 腫 瘍 | 悪 性 腫 瘍 | 非腫瘍性病変 | 遺伝形式 | 遺 伝 子 | | 単離年 | 頻度 1/x |
|--|---------|--------------------------|---------------------------|------|----------|------|------|-----------|
| | | | | | 座 位 | 命 名 | | |
| 2 DNA 修復遺伝子欠損症 | | | | | | | | 100,000 ~ |
| 2 .1 色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum : XP) | | 皮膚癌 | 色素斑 | AR | 9q34 .1 | XPA | 1990 | 250,000 |
| 2 .2 末梢血管拡張性運動失調症 (ataxia telangiectasia : AT) | | リンパ性白血病 リンパ腫 胃・乳癌 脳腫瘍 | 顔面毛細管拡張症 小脳性失調症 | AR | 11q23 | AT | 1995 | |
| 2 .3 Fanconi 貧血 | | 非リンパ性白血病 リンパ腫 肝癌 | 再生不良性貧血 低身長 小頭症 各種奇形 知能障害 | AR | 9q22 .3 | FACC | 1992 | |
| 2 .4 Bloom 症候群 | | 急性白血病 リンパ腫 皮膚癌 消化器癌 | 顔面紅斑 発育遅延 | AR | 15q26 .1 | BLM | | |
| 3 早老症候群 | | | | | | | | |
| 3 .1 Werner 症候群 | | 肉腫 甲状腺癌 | 早老症候群 | AR | 9q34 .1 | WRN | | |

* 表中略語説明

CHRPE : congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium 先天性網膜色素細胞過形成

FMTCT : familial medullary thyroid cancer

NBCCS : nevoid basal cell cancer syndrome

FDN : familial dysplastic nevus

BBR : Banayan-Riley-Rubalcava

WAGR : Wilms' tumor aniridia, genitourinary malformation, mental retardation

AD : autosomal dominant

XR : X linked recessive

AR : autosomal recessive

家族性腫瘍¹⁵⁾より転載

表 6 遺伝・環境要因に関連する発癌要因による癌の分類 : Knudson (一部改変)

| Knudson 分類 | 発癌要因の程度 | | 同 意 語 | | 割 合 |
|------------|---------|-------|-----------------|--------------------|---------|
| | 環境要因 | 遺伝要因 | | | |
| oncodeme 1 | 平均的 | 平均的 | 偶発 (random) 癌 | unavoidable cancer | 20% |
| oncodeme 2 | 著明に増加 | 平均的 | 環境性癌 | 職業癌, ウイルス性癌 | 75% |
| oncodeme 3 | やや増加 | やや増加 | 多因子性癌 | 家族性腫瘍 | 1 ~ 5 % |
| oncodeme 4 | 平均的 | 著明に増加 | 遺伝性 (単一遺伝子) 癌 | | |

家族性腫瘍¹⁵⁾より転載

Oncodeme

このような研究の進歩から, 従来の悪性腫瘍の分類は再検討されるべきと考えられ, oncodeme という概念が導入された¹⁶⁾。これによれば悪性腫瘍は, その発生の原因が遺伝性および環境, 放射線, 発癌物質などの外因にわけられ, それぞれの果たす役割の多さにより 1 - 4 に分類される。oncodeme 1 は遺伝性の因子が最も少ない

グループで, 環境発癌とも言えるが, 言葉をかえれば生活している以上避けられない癌とも言える。oncodeme 4 は遺伝する形質が最も大きな原因となっているものである。家族性腫瘍はこの分類でいえば oncodeme 4 および 3 の一部を含むものと定義できる (表 6)¹⁵⁾。

おわりに

遺伝性癌は、全癌の約5 - 10%を占めると考えられているが、臨床的な特徴は家族性、早発性、多発性であり、一般診療においてもこれらのことを念頭において診断することで拾い上げが可能になることがある。また、前述の腫瘍症候群の一部では遺伝子診断が可能となっており、診断だけでなく、発癌予防、適切な治療計画の策定、病気に対するあやふやな不安の解消などに大きなメリットが得られている。しかしその一方、遺伝子診断により、精神的な苦悩、社会的差別、個人のプライバシーにかかわることなど、種々の社会的問題も明らかになってきており、今後学問的のみならず倫理的な面での検討が必要である。

文 献

- 1) Sokoloff, B. : Predisposition to cancer in the Bonaparte family. *American Journal of Surgery* vol.XL : 673 678 ,1938
- 2) Nishisho, I., Nakamura, Y., Miyoshi, Y., Miki, Y., et al. : Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 253 : 665 669 ,1991
- 3) Kinzler, K.W., Nilbert, M.C., Su, L.K., Vogelstein, B., et al. : Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 253 : 661 665 ,1991
- 4) Miyaki, M., Tanaka, K., Kikuchi-Yanoshita, R., Muraoka, M., et al. : Familial polyposis : recent advances. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 19 : 1 31 ,1995
- 5) Warthin, A.S. : Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan ,1895 1913. *Arch. Intern. Med.*, 12 : 546 555 ,1913
- 6) Lynch, H.T., Krush, A.J. : Cancer family "G" revisited : 1895 1970. *Cancer* 27 : 1505 1511 ,1971
- 7) Lynch, H.T., Krush, A.J. : The cancer family syndrome and cancer control. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 132 : 247 50 ,1971
- 8) Lynch, H.T., Kimberling, W., Albano, W.A., Lynch, J. F., et al. : Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). I. Clinical description of resource. *Cancer* 56 : 934 938 ,1985
- 9) Vasen, H.F., Mecklin, J-P., Khan, P.M., Lynch, H.T. : The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis. Colon Rectum* 34 : 424 425 ,1991
- 10) Kunitomo, K., Terashima, Y., Sasaki, K., Komi, N., et al. : HNPCC in Japan. *Anticancer Res.*, 12 : 1856 1857 ,1992
- 11) Baba, S. : Report on the multi-institutional registry of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) in Japan .1995 ,第43回大腸癌研究会
- 12) Peltomaki, P., Vasen, H.F. : Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer : database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. *Gastroenterology* ,113 : 1146 58 ,1997
- 13) Jeon, H.M., Lynch, P.M., Howard, L., Ajani, J., et al. : Mutation of the hMSH2 gene in two families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Hum. Mutat.*, 7 : 327 333 ,1996
- 14) Akiyama, Y., Iwanaga, R., Saitoh, K., Shiba, K., et al. : Transforming growth factor beta type II receptor gene mutations in adenomas from hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* ,112 : 33 39 ,1997
- 15) 宇都宮讓二 (監修) *Molecular Medicine 別冊 家族性腫瘍 - 新しい研究動向と診療指針* . 中山書店 , 東京 ,1998 pp11 26
- 16) Knudson, A.G. Jr. : The genetic predisposition to cancer. *Birth Defects Orig. Artic. Ser.*, 25 : 15 27 ,1989

Hereditary tumors

Kazufumi Kunitomo

Department of Surgery, Tezuka Hospital, Yuseikai Medical Association, Tokushima, Japan

SUMMARY

Heredity of malignant diseases has been an inexplicable issue for a long time. Because there was less precise description or undeveloped genetic science, most of those cases were explained as a coincidental accumulation of cancer. Recent advantage of microbiology revealed many of responsible genes for diseases including some malignancies. Familial adenomatous polyposis (FAP) and hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) are well-investigated autosomal dominant diseases among them. In 1992, HNPCC patients in Japan were firstly screened by newly developed Japanese Clinical Criteria. During the study, 777 families were collected from 32470 colorectal cancer patients in 60 institutions in Japan. They showed features as an early age of onset, right colon involvement, and association of many other malignancies. Currently, hereditary tumor syndromes are classified in two categories ; A) Hereditary tumor syndrome including FAP, HNPCC, multiple endocrine neoplasia (MEN) I and II etc, and B) Hereditary condition susceptible for cancer including xeroderma pigmentosum, ataxia pigmentosum etc. Present investigations suggest an incidence of hereditary cancers as high as 5-10% of all cancers. It is not so high but study of these conditions may give a great advantage upon a carcinogenesis and treatment of all other malignancies. However, we have to pay a careful attention to the ethical, legal, and social issue that might be developed by the study.

Key words : familial tumors, FPC, HNPCC, oncodeme